



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 133 098

A1

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 84401479.5

51 Int. Cl.: C 07 K 7/00

22 Date de dépôt: 12.07.84

⑩ Priority: 13-07-83 FB 8311706

43 Date de publication de la demande:
13.02.85 Bulletin 85/7

84 Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦ Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)

72 Inventeur: Corbet, Jean-Pierre
"Les Marronniers" Résidence "Charrière Blanche"
F-69140 Ecully(FR)

72 Inventeur: Cotrel, Claude
17A avenue du Docteur Arnold Netter
F-75012 Paris(FR)

72 Inventeur: Farge, Daniel
30 rue des Pins Sylvestres
F-94320 Thiais(FR)

72 Inventeur: Paris, Jean-Marc
8 rue des Acacias
F-77360 Valres sur Marne(FR)

74 Mandataire: Gaumont, Robert et al.
RHONE-POULENC RECHERCHES Service Brevets
Pharma 25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

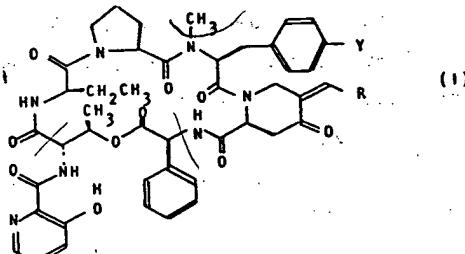
54 Nouveaux dérivés de synergistines et leur préparation.

67) Nouveaux dérivés de synergistines de formule (I) dans laquelle $Y = H$ ou $N(CH_3)_2$, et R représente

a) soit H ou OH
b) soit un radical de formule NR_1R_2 dans laquelle R₁ et R₂ = H, phényle, pyridyle (éventuellement substitués par dialcoylamino (1 à 4 C) ou alcoyle (1 à 10 C) (éventuellement substitué par OH, SH, COOH, anilino, alcoylamino ou dialcoylamino dont au moins l'une des parties alcoyle est substituée par OH, SH, COOH ou anilino) ou alcényle (3 ou 4 C), alcynyle (3 ou 4 C) ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome tel que O, S ou N (éventuellement substitué par alcoyle).
c) soit un atome d'halogène, un radical triméthylsilyloxy, dialcoylphosphoryloxy ou un radical $-OSO_2R_3$ ou $-OCOR_3$, R₃ étant alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, phényle éventuellement substitué et R₄ étant défini comme R₃ ou un radical alcoylalcoyle, alcooxycarbonylalcoyle ou alcoyoxy, ainsi que leurs sels et leur préparation.

Ces produits sont utiles comme intermédiaires de synthèse.

EP 0 133 098 A1



Corbett
cited in 327A EP 0 133 098
(in french)

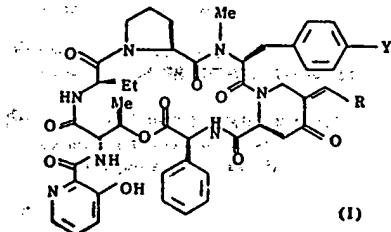
OPERATION DE BREVET EUROPEEN

13.07.83

13.07.83

85-039663/07 B02 RHON 13.07.83
RHONE-POULENC SANTE *EP -133-098-A
13.07.83-FR-011706 (13.02.85) C07k-07
New 5-delta-methylene substd. synergistin derivs. - useful as
intermediates for antibacterials

C85-017097 D/S: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE.
Synergistin derivs. of formula (I), their addn. salts with
acids and N-bases, metal salts and (where appropriate)
their isomers or mixts. are new:



B(2-PI, 2-S) 2

0 9 0

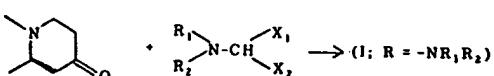
Y = H or Me₂N;
R = (a) H or OII; (b) NR₁R₂ or (c) halo, trimethylsilyloxy,
dialkylphosphoryloxy, -OSO₂R, or -OCOR₄;
R₁ and R₂ = H, phenyl or pyridyl (opt.substd. by di(1-4C)-
alkylamino), 1-10C alkyl (opt.substd. by OH,
SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or
dialkylamino (with at least one alkyl subst. by
OH, SH, COOH or anilino)), 3-4C alkenyl or
alkynyl;
or R₁ and R₂ together complete a 5- or 6-membered hetero-
cycle opt. contg. another O, S or N (opt.alkyl substd.)
atom;
R₃ = alkyl, CF₃, CCl₃ or phenyl (opt.substd. by halo,
alkyl or NO₂);
R₄ = as R₃ or also alkylcarbonylmethyl, 2-(alkylcarbonyl)-
ethyl, alkoxycarbonylmethyl, 2-(alkoxycarbonyl)ethyl
or alkoxy;
all alkyl contain 1-4C.

MORE SPECIFICALLY

R = H, OH or NR₁R₂;
R₁ and R₂ = H, phenyl (opt.substd. by dialkylamino);
EP-133098-A.

USE
(I) are intermediates in the synthesis of water-soluble
antibacterial synergistin derivs. (which are claimed in
EP-133097).

PREPARATION



R₁ and R₂ = 1-4C alkyl or together complete a heterocycle;
X₁ and X₂ = alkoxy or substd. amino as defined above for
NR₁R₂.

Reaction is pref. at around 20°C, esp. using tert.
butoxy bis(dimethylamino)methane (II) as reactant.

The prod. can be reacted

- (1) with an alkali borohydride in the presence of a
strong organic acid to give (I; R = H);
- (2) with another amine to exchange the NR₁R₂ gp.;
- (3) hydrolysed to give R = OH which is then reacted

with halogenating agent, R'-halo. (R' = trimethylsilyloxy,
dialkylphosphoryloxy, OSO₂R, or OCOR₄).

EXAMPLE

A soln. of 46g. pristinamycin I_A in 460 cc. 1,2-dichloro-
ethane was treated with 230 cc. (II) and the mixt. stirred for
18 hr. at 20°C. It was then diluted with 1 l. dichloro-
methane, washed 3 times with 0.48 eq. NH₄Cl, dried and
conc.

The residue was triturated with 600cc. water, filtered and
the filtrate concd. to dryness to give 41g. crude 56-dimethyl-
aminomethylene pristinamycin I_A. A 23.5g. sample of this
was chromatographed to give 12g. pure material of m.pt.
about 195°C. (76pp1251HDDwgNo0/0).
(F) ISR: US4355112 5.Jnl.Ref.

EP-133098-A